



AU9224023

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 45/06, 31/485 // (A61K 31/485 A61K 31:135, 31:445)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/02707 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 18. Februar 1993 (18.02.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/01766 (22) Internationales Anmeldedatum: 4. August 1992 (04.08.92) (30) Prioritätsdaten: P 41 25 955.6 6. August 1991 (06.08.91) DE 758/92-3 10. März 1992 (10.03.92) CH P 42 21 584.6 1. Juli 1992 (01.07.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Postfach 10 03 10, Byk-Gulden-Str. 2, D-7750 Konstanz (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : KROMER, Wolfgang [DE/DE]; Inselgasse 11, D-7750 Konstanz (DE).		(74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Postfach 10 03 10, Byk-Gulden-Str. 2, D-7750 Konstanz (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CS, DE, FI, HU, JP, KR, NO, PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(54) Title: NEW ANTI-DIARRHEIC AGENTS (54) Bezeichnung: NEUE ANTIDIARRHOICA (57) Abstract <p>Active substances having an agonistic opioid effect at the κ and/or δ opioid-receptors are combined with active substances having an antagonistic opioid effect at the μ opioid-receptors. This combination is useful as an anti-diarrheic agent.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft die Kombination von Wirkstoffen mit agonistischer Opioidwirkung an κ und/oder δ Opioid-Rezeptoren einerseits mit Wirkstoffen mit antagonistischer Opioidwirkung an μ Opioid-Rezeptoren andererseits. Die erfindungsgemäße Kombination kann als Antidiarrhoikum verwendet werden.</p>			

Neue Antidiarrhoica

Technisches Gebiet

Die Erfindung betrifft die Kombination von Wirkstoffen mit agonistischer Opioidwirkung an κ und/oder δ Opioid-Rezeptoren einerseits mit Wirkstoffen mit antagonistischer Opioidwirkung an μ Opioid-Rezeptoren andererseits.

Die erfindungsgemäße Kombination umfaßt sowohl die fixe Kombination zweier Stoffe (eines Agonisten und eines Antagonisten), deren freie Kombination in Form getrennter Zubereitungen, sowie die Kombination der erfindungsgemäßen agonistischen und antagonistischen Eigenschaften in einem Molekül. Die erfindungsgemäße Kombination kann als Antidiarrhoikum verwendet werden.

Stand der Technik

Opioid (Opiat)-Agonisten und Antagonisten wirken durch Aktivierung bzw. Blockade von Opioid-Rezeptoren, die in verschiedene Subtypen unterteilt werden (Holaday, Porreca und Rothman, TIPS 10/2, 1989: Opioid Rezeptor-Types; Watson und Abbott, TIPS Receptor Nomenclature Supplement 1991, Seite 22). Während verschiedene Agonisten und Antagonisten unselektiv mehr oder weniger alle diese Rezeptor-Subtypen aktivieren bzw. blockieren, wirken andere Substanzen selektiv an einem oder zwei der bekannten Rezeptor-Subtypen (μ , κ , δ). Da viele Körperfunktionen bevorzugt durch den einen oder anderen Opioid-Rezeptor-Subtyp beeinflußt werden, haben selektive Rezeptor-Agonisten bzw. Antagonisten gegenüber unselektiven Substanzen häufig den Vorzug fehlender oder geringerer Nebenwirkungen an Organsystemen, deren Beeinflussung im Zusammenhang mit dem gewünschten Therapieziel unerwünscht ist.

Als Antidiarrhoikum wird derzeit weltweit der Opiat-Agonist Loperamid (INN) eingesetzt, der weitgehend unselektiv alle Opioid-Rezeptor-Subtypen aktiviert (Krevsky et al., Life Sci 48, 1597-1602, 1991). Die Bevorzugung des Loperamids als Antidiarrhoikum gegenüber den übrigen Opioiden (Opiaten) ergibt sich lediglich aus der Tatsache, daß Loperamid aufgrund seiner phy-

siko-chemischen Eigenschaften in der Darmwand angereichert wird und daher keine wesentlichen, systemischen Nebenwirkungen hervorruft. Nach der gängigen Meinung wäre die unselektive Wirkung von Loperamid jedoch kein Nachteil, da bisher angenommen wird, daß die Aktivierung der verschiedenen Opioid-Rezeptor-Subtypen, insbesondere die Aktivierung des δ und des μ Rezeptors, gleichermaßen zu einer Hemmung der Chloridsekretion des Darms und damit zu einer antidiarrhoischen Wirkung führt. Eine gegensinnige, therapeutisch unerwünschte Beeinflussung der Chloridsekretion des Darms durch die Aktivierung des einen oder anderen Opioid-Rezeptor-Subtyps, die eine selektive Beeinflussung der Opioid-Rezeptor-Subtypen notwendig oder zumindest wünschenswert erscheinen ließe, wurde bisher nicht beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die selektive Aktivierung des μ Rezeptors nicht zu der erwarteten Hemmung der Chloridsekretion, sondern im Gegenteil zu einer Verstärkung der Chloridsekretion im Sinne einer therapeutisch unerwünschten Wirkung führt. Demgegenüber bewirkt die Aktivierung von κ und/oder δ Opioid-Rezeptor-Subtypen die erwartete und therapeutisch erwünschte Hemmung der Chloridsekretion des Darmepithels (antidiarrhoische Wirkung). Es wurde weiter überraschenderweise gefunden, daß die Applikation eines μ Rezeptor-Antagonisten zu einer Hemmung der Chloridsekretion führt. Dies weist darauf hin, daß dieser Rezeptortyp endogen durch in der Darmwand vorkommende μ Rezeptor-Agonisten (Enkephaline) physiologisch aktiviert wird und so dem therapeutisch erwünschten antidiarrhoischen Effekt exogen zugeführter Opioide entgegenwirkt.

Wird diese endogene Aktivierung des μ Rezeptors einerseits und die μ Rezeptor-aktivierende Wirkkomponente des Loperamids oder verwandter Stoffe andererseits durch gleichzeitige Gabe eines μ Rezeptor-Antagonisten aufgehoben bzw. verhindert, so wird die erwünschte antidiarrhoische Wirkung entsprechend verstärkt. Die Kombination einer μ Rezeptor-Blockade mit der Aktivierung von κ und/oder δ Opioid-Rezeptoren führt daher zu einer Verstärkung der antidiarrhoischen Wirkung.

Dies wird auch durch den ebenfalls überraschenden Befund gestützt, daß die selektive Aktivierung des κ Opioid-Rezeptors mit einem selektiven κ Agonisten zu einer Hemmung der Chloridsekretion führt. Diese experimentellen Daten zeigen erstmals, daß eine Hemmung der Chloridsekretion des Darms und damit eine therapeutisch erwünschte, antidiarrhoische Wirkung durch selektive Aktivierung von κ und/oder δ Rezeptoren bei gleichzeitiger Blockade von μ Rezeptoren gegenüber dem Stand der Technik optimiert werden kann.

Die erfindungsgemäße Kombination eines Wirkstoffs mit κ und/oder δ agonistischer Opioidwirkung mit einem Wirkstoff mit μ antagonistischer Wirkung umfaßt die fixe oder freie Kombination aller κ und/oder δ selektiven Opioid (Opiat)-Agonisten mit allen μ selektiven Opioid (Opiat)-Antagonisten sowie die Kombination beider Wirkprinzipien in einem Molekül.

Weiterer Gegenstand der Erfindung, der sich auf den obengenannten überraschenden Befund stützt, daß die selektive Aktivierung des κ Opioid-Rezeptors mit einem selektiven κ Agonisten zu einer Hemmung der Chloridsekretion führt, ist die Verwendung von κ Agonisten und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von antidiarrhoisch wirkenden Arzneimitteln.

Als Beispiele für Wirkstoffe, die im erfindungsgemäßen Sinn als solche oder in Kombination verwendet werden können, seien die folgenden Substanzen genannt:

A) Agonisten-Antagonisten, welche die gewünschten Wirkungen in einem Molekül vereinen.

Die nachstehend genannten Substanzen zeigen, mehr oder weniger stark ausgeprägt, mehrheitlich eine κ agonistische (in wenigen Fällen eine δ agonistische) Wirkung, welche mit einer μ antagonistischen Wirkung kombiniert ist.

Beispielsweise seien genannt:

Butorphanol, Nalbuphin, Oxymorphon-Naltrexonazin, Oximderivate von Naltrexon, 4-((E)Cyclopropyl-Phe)enkephalin, Naloxon-Benzoylhydrazon, Eptazocin, Cyclazocin, Ethylketazocin, Tifluadom, Pentazocin, Nalorphin, Meptazinol und Bremazocin.

- B) Substanzen mit κ agonistischer Wirkung, welche für eine freie oder fixe Kombination mit μ Rezeptor-Antagonisten geeignet sind

Als Substanzen mit κ agonistischer Wirkung seien beispielsweise genannt:

Butorphanol, Nalbuphin, Ethylketazocin, Bremazocin, Tifluadom, Dynorphin und strukturähnliche Peptide, Buprenorphin, Bemidon, Cyclazocin, Pentazocin, Propoxyphen, Ketobemidon, Norbemidon, Benzomorphan, Aryl-acetamide, Cyprodin, Oximderivate von Naltrexon, peripher wirksame κ Agonisten vom Typ Ketazocin, Naloxon-Benzoylhydrazon, Eptazocin, Cyclacozin, Nalorphin, Meptazinol, U-50488 und verwandte Strukturen, U-69593, PD-117302, ICI-199441, U-62066 (= Spiradolin), UM 909, UM 911, UM 1070, UM 1071, UM 1382, UM 1345, UM 928, UM 979, MR 2266, MR 2264, MRZ-3218, MRZ-3219, MRZ-3225, MRZ 3215, MR-2184, MR-2261, MRZ-2400, MRZ-2429, MRZ-2479, MRZ-3217, MRZ-3224, MRZ-2549, MR 738, MR 2033, MR-2034, MRZ 3220, CI-977, ICI 19706, ICI 204879, U 63640, PD123475, RP 60180, 2-Acyl-3-substituierte-amino-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline, Oxymorphon-Naltrexonazin, (-)-N-Cyclopropyl-methyl-morphinan-6-on, trans-3-(Octahydro-2H-pyrano(2,3-c)pyridin-4a-yl)phenole, 14-Alkoxy-morphinan, 1-Acyl-2-dialkylamino-methyl-pyrrolidine, 1-Aminomethyl-2-acyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, N-Acyl-2-aminoethyl-aza-heterocyclen, gewünschtenfalls N-substituierte Aryl- oder Heterocycl-acyl-1,2-diamino-ethane, 2-Acyl-1-substituierte Aminomethyl-isochinoline, 1-Acyl-2-substituierte Aminomethyl-piperidine, Amino-carbonyl-methylamino-1-oxaspiro(4,5)decane, Isochinolin-Derivate, Decahydrochinoline, 1,2-Diamino-indane, trans-2-Methyl-amino-1-acyl-methylamino-cyclohexane, 2-Acylamino-methyl-1,4-benzodiazepine, N,N'-Dimethyl-N,N'-di-2-aminocyclohexyl-benzol-diamide, trans-N-Pyrrolidino-cyclohexyl-N-methyl-naphthyl-oxy-acetamide, N-substituierte Phenyl-acetyl-2-tert.-aminomethyl-piperidine, 1-Acylamino-1-(meta-substituierte Phenyl)-2-amino-ethane, 1-Acetyl-2-aminomethyl-piperazine, 10-Aminopropyl-phenothiazin-2-carboxamide, Pyrrolidiny-substituierte Cyclohexylaminoaryl-amide, N'-Oxide von 2,2-Diaryl-(4-aryl-4-hydroxy)-piperidiny-butan-amid und Derivate, Opioid-Peptide mit N-terminalem Tyrosyl-propyl-Fragment und Opioid-Peptide der allgemeinen Formel R1-Tyr-X-Gly-Phe-Met-ol.

- C) Substanzen mit δ agonistischer Wirkung, welche für eine freie oder fixe Kombination mit μ Rezeptor-Antagonisten geeignet sind

Als Substanzen mit δ agonistischer Wirkung seien beispielsweise genannt:

Opiod-Peptide vom Strukturtyp DADL, DSLET, DPDPE und DPLPE (Bispenicillamide), BW 942 C, BW 180 C, 4-((E)Cyclopropyl-Phe)enkephalin, BUBU, symmetrische dimere Enkephaline, lineare und cyclische Enkephalin-Derivate, Heptapeptide der allgemeinen Struktur H-Tyr-X-Phe-His-Leu-Met-Asp-Y, Picecadol.

- D) Für die erfindungsgemäße Kombination mit den vorgenannten κ und/oder δ Agonisten in Frage kommende selektive μ Antagonisten

Als Substanzen mit μ antagonistischer Wirkung seien beispielsweise genannt:

Butorphanol, Nalbuphin, Oxymorphon-Naltrexonazin, Naloxon und seine Derivate, beta-Funaltrexamin, beta-Chlornaltrexamin, Etonitazen, BIT, Naloxonazin, Somatostatin-Analoga (CTP, CTOP, CTAP, etc.), 4-((E)Cyclopropyl-Phe)Enkephalin, 16-Methyl-cyprenorphin, 14-Alkoxy-morphinane, Naltrexon-phenyloxim (NPC 168) und andere Oxim-Derivate von Naltrexon, 1-substituierte-3-substituierte-4-Methyl-4-substituierte-phenylpiperidine, Dihydro-morphinon-azine und Analoga, Nalmefen, Naloxazon, Dezocin, Ciramadol, Naloxon-benzylhydrazon, Eptazocin, Cyclazocin, Ethylketazocin, Tifluadom, Pentazocin, Nalorphin, Meptazinol, Bremazocin, Levallorphan-halomethylat, Morphinan-Derivate.

Die erfindungsgemäße Kombination schließt die Verwendung von Somatostatin-Analoga (s.o.) als μ Rezeptor-Antagonisten mit vernachlässigbarer Affinität und Aktivität am Somatostatin-Rezeptor ein. Die in der Literatur beschriebene Kombination von Octreotid (Sandostatin®) mit dem Opiat Loperamid (Imodium®) verwendet Octreotid als ein am Somatostatin-Rezeptor aktives Peptid, nicht aber als μ Rezeptor-Antagonist (Parrish und McClain, Am. J. Gastroenterol 85, 1268, 1990). Octreotid ist ein am Somatostatin-Rezeptor aktives Peptid mit vernachlässigbarer μ Rezeptor-

antagonistischer Komponente. Die Aktivierung des Somatostatin-Rezeptors führt bekanntermaßen ebenfalls zu einer antidiarrhoischen Wirkung. Es handelt sich hierbei jedoch um einen anderen Rezeptor als den Opiat-Rezeptor sowie um eine andere Stoffklasse. Die o.g. selektiven μ Rezeptor-Antagonisten CTP, CTOP, CTOP-NH₂ und CTAP (sowie Analoga) leiten sich zwar chemisch vom Somatostatin her, besitzen aber keine nennenswerte Somatostatin-Aktivität mehr. Hierauf beruht ihre Verwendbarkeit für die erfindungsgemäße Kombination, da diese Stoffe die bekannten unerwünschten Wirkungen des Somatostatins auf zahlreiche Körperfunktionen (z.B. Darmmotilität, Endokrinum) nicht mehr besitzen.

E) Derzeit als Antidiarrhoika angewandte Opiate

Die erfindungsgemäße Kombination eines μ selektiven Antagonisten (siehe D) mit einem Opioid (Opiat) mit Wirkung an κ und/oder δ Rezeptoren bezieht sich insbesondere auf die Kombination eines μ Antagonisten mit Loperamid oder Diphenoxylat. Der Vorteil einer solchen Kombination gegenüber der alleinigen Verwendung eines der beiden Agonisten ist, daß deren unerwünschte, μ agonistische Eigenschaft durch Kombination mit dem μ selektiven Antagonisten verhindert wird.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Kombinationen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine ausgeprägte antidiarrhoische Wirkung auf.

In ihren ausgezeichneten Eigenschaften erweisen sich die erfindungsgemäßen antidiarrhoisch wirksamen Kombinationen überraschenderweise den aus dem Stand der Technik bekannten Antidiarrhoica deutlich überlegen. Aufgrund dieser Eigenschaften sind diese Kombinationen für den Einsatz in der Human- und Veterinärmedizin hervorragend geeignet, wobei sie insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Durchfallerkrankungen verwendet werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die erfindungsgemäßen Kombinationen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Durchfallerkrankungen.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Durchfallerkrankungen eingesetzt werden.

Weiterhin umfaßt die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombinationen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Durchfallerkrankungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, die die erfindungsgemäßen Kombinationen enthalten.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen pharmakologisch wirksamen Kombinationspartner entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfs- bzw. Trägerstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulier-

rungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tabletten-Hilfsstoffen und anderen Wirkstoffträger können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder insbesondere Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Kombinationspartner können vorzugsweise oral oder parenteral appliziert werden.

Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Kombinationspartner kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Im erfindungsgemäßen Sinn können anstelle der Kombinationen auch κ -Agonisten als solche eingesetzt werden.

Biologische Untersuchungen

Zum Nachweis der antidiarrhoischen Wirkung wurden Untersuchungen mit den Verbindungen U69593 (κ -Agonist), CTOP-NH₂ (μ -Antagonist), Nor-Binaltorphimin (κ -Antagonist), DAGO (μ -Agonist), DPDPE (δ -Agonist), ICI 174.864 (δ -Antagonist) und Naloxon (unselektiver Antagonist) durchgeführt.

Für Opiate allgemein wird in der Literatur eine antisekretorische (antidiarrhoische) Wirkung für Darmepithelien beschrieben. Diese antisekretorische Wirkung beruht bekanntermaßen auf der Hemmung des Netto-Chloridtransportes von der serosalen zur mucosalen Seite von Darmepithelien. Sekretionsfördernde Wirkungen von Opiat-Agonisten oder sekretionshemmende Wirkungen von Opiat-Antagonisten sind in der Literatur bisher nirgendwo beschrieben worden. Der unselektive Opiat-Antagonist Naloxon, der lediglich eine geringgradige Präferenz für μ -Rezeptoren gegenüber κ und δ -Rezeptoren aufweist, wurde in der Literatur bisher ausschließlich eingesetzt, um die antisekretorische bzw. antidiarrhoische Wirkung von Opiat-Agonisten zu verhindern oder aufzuheben. Die gleichzeitige Anwendung eines Opiat-Agonisten mit einem Opiat-Antagonisten (welcher Rezeptorselektivität auch immer) mit dem Ziel, durch diese Kombination eine synergistische oder gar überadditive antisekretorische Wirkung zu erzielen, wurde in der Literatur bisher nirgendwo beschrieben. Sie wäre auf der Basis bisher verfügbarer Literaturangaben auch nicht logisch gewesen. Dieser Literaturstand wurde von W. Kromer ausführlich diskutiert (Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion, Pharmacol. Rev. 40, 121-162, 1988). Auf Kapitel V dieses Reviews wird verwiesen. Hiernach wurden bisher in der Literatur vor allem δ und μ -Rezeptoren als jene Opioid-Rezeptoren favorisiert, die für die antisekretorische (antidiarrhoische) Wirkung von Opioiden am Darm verantwortlich sind.

Die durchgeführten Untersuchungen sollten nun klären, ob ein κ -selektiver Opiat-Agonist (U69593) eine wesentliche, antisekretorische Wirkung auf den Chloridtransport an der isolierten Mucosa mit anhaftendem Plexus submucosus des Meerschweinchen-Colons hat. Eventuelle μ -Effekte wurden durch gleichzeitige Gabe des μ -selektiven Opiat-Antagonisten CTOP-NH₂ sicher verhindert.

Überraschenderweise ergaben die Untersuchungen nicht nur eine deutliche, antisekretorische Wirkung des κ -Agonisten U69593, sondern darüber hinaus auch eine völlig überraschende antisekretorische Wirkung des μ -selektiven Antagonisten CTOP-NH₂. Die bekannte Existenz und spontane Freisetzung von endogenen Opioid-Peptiden in Präparaten der Darmwand hätte aufgrund der in der Literatur beschriebenen, antisekretorischen Wirkung von μ -Agonisten allenfalls eine sekretionssteigernde Wirkung von CTOP-NH₂ erwarten lassen, die durch Blockade der antisekretorischen Wirkung endogener Opiode (Met-Enkephalin) zu erklären gewesen wäre.

Die weitere Bearbeitung dieses überraschenden Befundes ergab, daß die kombinierte Anwendung von U69593 und CTOP-NH₂ zu einer statistisch signifikanten, überadditiven (synergistischen) antisekretorischen Wirkung auf die Chloridsekretion der Colon-Mucosa führt.

Im folgenden werden die obengenannten Untersuchungen sowie weitere Untersuchungen, die zur Absicherung und Erklärung der genannten Beobachtung durchgeführt wurden, näher erläutert.

Abbildung 1 zeigt eine Konzentrations-Wirkungskurve des κ -Agonisten U69593 in Abwesenheit (▼) und in Anwesenheit (■) einer fixen Konzentration von 100 nmol/l des μ -selektiven Antagonisten CTOP-NH₂. Die Wirkung von CTOP-NH₂ allein ist ebenfalls dargestellt (○). Diese auf der linken Ordinate dargestellte Wirkung bezieht sich auf die Änderung einer durch PGE₁ (1 μ mol/l) und Theophyllin (100 μ mol/l) bewirkten Chloridsekretion der Mucosa-Präparate in der Ussing-Kammer (Voltage-Clamp-Anlage). Diese durch PGE₁ und Theophyllin bewirkte Sekretionssteigerung ist als Zunahme des sogenannten Kurzschlußstromes (ΔI_{sc}) aufgetragen. Die sekretorische Wirkung von PGE₁ und Theophyllin in sonst nicht behandelten Kontrollpräparaten ist durch die Säule gekennzeichnet. Sie ist in der Skala am rechten Rand der Abbildung = 0%-Hemmung gesetzt. Ihr Rückgang auf eine Änderung des Kurzschlußstromes = 0 entspräche dann einer 100%igen Hemmung der durch PGE₁ und Theophyllin bewirkten Chloridsekretion (rechte Ordinate). Die Abbildung zeigt, daß steigende Konzentrationen von U69593 ab einer Konzentration von 10 nmol/l eine signifikante Hemmung der durch PGE₁ und Theophyllin bewirkten Chloridse-

ekretion verursachen. Die maximale Hemmung von etwa 65 % ist bei etwa 1 $\mu\text{mol/l}$ erreicht. 100 nmol/l CTOP-NH₂ bewirken eine Hemmung der Chloridsekretion um ca. 30 %. Die Kombination aus dieser fixen Konzentration von CTOP-NH₂ einerseits und den jeweiligen Konzentrationen von U69593 andererseits führt überraschenderweise zur einer verstärkten, antisekretorischen Wirkung, die maximal ca. 75 % Hemmung erreicht.

Die Beurteilung, ob diese Kombinationswirkung additiv oder überadditiv ist, muß grundsätzlich auf der Basis einer Addition der Dosen, nicht der Wirkungen erfolgen (siehe Pösch und Holzmann, Quantitative estimation of over-additive and underadditive drug effects by means of theoretical, additive dose-response curves, J. Pharmacol. Meth. 4, 179, 1980). Dies geschieht, indem aus der Konzentrations-Wirkungskurve die Konzentration von U69593 abgelesen wird, die zu der gleichen Wirkung geführt hätte wie die fixe Konzentration von CTOP-NH₂. Diese theoretische Konzentration von U69593 wird zu der jeweiligen, im Kombinationsexperiment verwendeten Konzentration von U69593 addiert. Die zu dieser Summendosis gehörige, theoretische Wirkung wird aus der Konzentrations-Wirkungskurve von U69593 abgelesen und als theoretische, additive Konzentrations-Wirkungskurve aufgetragen (\square). Zeigt die Kombination der beiden Substanzen im Experiment tatsächlich eine stärkere Wirkung, als aufgrund der theoretisch-additiven Konzentrations-Wirkungskurve zu erwarten wäre, so handelt es sich definitionsgemäß um einen überadditiven Synergismus. Im vorliegenden Falle der Abbildung 1 zeigt der statistische Test (Ein-Stichproben-t-Test) gegenüber der theoretisch additiven Konzentrations-Wirkungskurve eine signifikant überadditive Wirkung der Kombination an ($n = 9$; $+ = p < 0.05$; die übrigen p-Werte (*)) beziehen sich auf den Vergleich zur Kontrollgruppe = Säule).

Die neuen, im Hinblick auf den Stand der Technik überraschenden Befunde zeigen, daß die Aktivierung von κ - (und evtl. δ -) Rezeptoren zu einer antisekretorischen, die Aktivierung von μ -Rezeptoren jedoch zu einer sekretionsfördernden Wirkung führt. Die prosekretorische Wirkung von μ -Rezeptoren bzw. ihren Agonisten geht aus den bisher geschilderten Befunden insofern indirekt hervor, als der μ -selektive Antagonist CTOP-NH₂ eine antisekretorische Wirkung zeigt, die durch Blockade der prosekretorischen Wirkung endogener, in der Darmwand vorkommender μ -Agonisten (Met-Enkephalin) zu er-

klären ist. Der direkte Nachweis einer sekretionsfördernden Wirkung von μ -Rezeptoren wird weiter unten unter Verwendung des μ -selektiven Agonisten DAGO geführt.

Die neuen, überraschenden Befunde beinhalten also 3 Aspekte:

- a) Im Gegensatz zur bisherigen Literaturmeinung führt die Aktivierung von κ -Rezeptoren zu einer deutlichen, antisekretorischen Wirkung.
- b) Im Gegensatz zur bisherigen Literaturmeinung bewirkt die Blockade von μ -Rezeptoren eine antisekretorische Wirkung.
- c) Im Gegensatz zur bisher in der Literatur beschriebenen Blockade der antisekretorischen/antidiarrhoischen Wirkung von Opiaten durch Opiat-Antagonisten bewirkt die Kombination eines μ -selektiven Antagonisten mit einem κ -selektiven Agonisten (oder δ -selektiven Agonisten) nicht eine Wirkungsabschwächung, sondern im Gegenteil eine überadditive Wirkungsverstärkung.

Abbildung 2 zeigt, wie die Zugabe von PGE_1 und Theophyllin in das Organbad an Kontrollpräparaten zeitabhängig zu einer Netto-Sekretion von Chloridionen führt (○). Bei dieser Darstellung ist zu beachten, daß die eingezeichneten, horizontalen Linien (---) den elektrischen Nulllinien der jeweiligen Präparatgruppen entsprechen. Dies bedeutet, daß alle Meßpunkte unterhalb dieser Linien die Netto-Resorption, alle Punkte oberhalb dieser Linien die Netto-Sekretion von Chloridionen anzeigen. Prostaglandin E_1 überführt also die Netto-Resorption von Chloridionen, die im nicht-stimulierten Zustand beobachtet wird, in eine Netto-Sekretion. Diese sekretionsfördernde Wirkung von Prostaglandin wird durch den κ -selektiven Agonisten U69593 abgeschwächt (■), durch den κ -selektiven Antagonisten nor-Binaltorphimin jedoch verstärkt (●; □). Diese "Eigenwirkung" von nor-Binaltorphimin bestätigt, daß in der Darmwand endogene Opiode (Dynorphin) spontan freigesetzt werden, deren antisekretorische Wirkung nun verhindert wird. Wichtiger ist im vorliegenden Zusammenhang jedoch der Befund, daß nor-Binaltorphimin die antisekretorische Wirkung von U69593 komplett verhindert (□). Dies bestätigt noch einmal, daß es sich hierbei um eine selektive Wirkung von U69593 am κ -Rezeptor handelt.

Abbildung 3 zeigt nun überraschenderweise für den μ -Rezeptor das exakte Gegenteil dessen, was in Abbildung 2 für den κ -Rezeptor nachgewiesen wurde. Die Daten aus Abbildung 3 stehen damit im Gegensatz zu dem, was bisher in der Literatur vermutet wurde. Sie zeigen, daß der μ -selektive Agonist DAGO die durch Prostaglandin E_1 stimulierte Chloridsekretion (Kontrollen: \circ) geringfügig, aber statistisch signifikant verstärkt (∇), während der μ -selektive Antagonist CTOP-NH₂ diese Wirkung von DAGO nicht nur vollständig verhindert (\otimes), sondern selbst eine antisekretorische Wirkung ausübt (\blacktriangle). Auch dieser Befund belegt, daß in der Darmwand neben endogenen κ -Agonisten (Dynorphin) auch endogen vorkommende μ -Agonisten (Met-Enkephalin; β -Endorphin) spontan freigesetzt werden und ihrerseits eine Steigerung der Chloridsekretion bewirken. Die Blockade von μ -Rezeptoren führt daher entsprechend zu einer Hemmung der Chloridsekretion, relativ zum Ausgangszustand. Die spontane Freisetzung endogener Opioiden (Dynorphin; Met-Enkephalin) in der Darmwand ist, unabhängig von einer möglichen Wirkung auf die Chloridsekretion, in der Literatur beschrieben (siehe Kromer, 1988). Dies wird noch einmal bestätigt durch die Wirkung des Kalziumkanal-Agonisten Bay K8644, der gegenüber Kontrollpräparaten zu einer hochsignifikanten Hemmung der durch Prostaglandin E_1 stimulierten Chloridsekretion führt (Abbildung 4). Abbildung 5 zeigt nun, daß diese durch Bay K8644 bewirkte Hemmung der Chloridsekretion durch den κ -Antagonisten nor-Binaltorphimin komplett verhindert werden kann. Dies belegt, daß die in der Literatur beschriebene, spontane Freisetzung von Dynorphin (endogener κ -Agonist) durch den Kalziumkanal-Agonisten Bay K8644 erwartungsgemäß verstärkt wird und für dessen Hemmung der Chloridsekretion verantwortlich ist.

Obwohl es sich bei der in diesen Experimenten zugrundeliegenden Voltage-Clamp-Anordnung um eine in der Literatur lange etablierte und akzeptierte Standardmethode handelt, soll in Abbildung 6 gezeigt werden, daß die in den vorangegangenen Abbildungen dargestellten Anstiege des Kurzschlußstroms (ΔI_{sc}) tatsächlich einer Sekretion von Chloridionen (im Gegensatz entweder zur Sekretion etwaiger anderer Anionen oder zur Resorption von Kationen) entsprechen. Abbildung 6 zeigt, daß Mucosapräparate in chloridfreier Lösung, bei sonst identischen Versuchsbedingungen, auf die Zugabe von Prostaglandin und Theophyllin nicht mehr mit dem gewohnten Anstieg des Kurzschlußstromes reagieren und CTOP-NH₂ gegenüber Kontrollpräparaten keine

Wirkung mehr hat. In diesen Experimenten wurde in der üblichen Weise Chlorid durch Gluconat ersetzt.

Die Selektivitäten und Spezifitäten des μ -Antagonisten CTOP-NH₂ (Gulya et al., Life Sci. 38, 2221, 1986) und des κ -Agonisten U69593 (Lahti et al., Eur. J. Pharmacol. 109, 281, 1985) sind in der Literatur gut beschrieben. Dennoch soll durch ein weiteres Experiment noch einmal gezeigt werden, daß die überraschende, antisekretorische Wirkung des μ -selektiven Antagonisten CTOP-NH₂ tatsächlich durch Blockade von Opiat-Rezeptoren und nicht etwa durch unbekannte, nicht-opiatartige Mechanismen hervorgerufen wird. Abbildung 7 zeigt die Änderungen des Kurzschlußstromes unter nicht-stimulierten Bedingungen (A) sowie unter Stimulation mit PGE₁ und Theophyllin (B), sowohl an Kontrollpräparaten (Co) als auch unter dem Einfluß von CTOP-NH₂ (CTOP 10⁻⁷ mol/l), Naloxon (Nal 10⁻⁶ oder 10⁻⁴ mol/l) oder deren Kombination. Die in Form von Säulen dargestellte Änderung des Kurzschlußstromes bezieht sich auf den Vergleich des Mittelwertes aus 4 sukzessiven Messungen nach Zugabe von PGE₁ und Theophyllin (B) bzw. des entsprechenden Zeitpunktes in nicht stimulierten Präparaten (A) mit der unmittelbar vorausgehenden, basalen Messung. Theoretische Grundlage dieser Versuchsanordnung war, daß eine hohe Konzentration von Naloxon (10⁻⁶ mol/l = linker Teil der Abbildung; 10⁻⁴ mol/l = rechter Teil der Abbildung) zu einer mehr oder weniger kompletten Blockade sämtlicher im Gewebe vorhandener Opiat-Rezeptoren führt, unabhängig von ihrer Zuordnung zu Rezeptor-Subtypen. Naloxon ist ein weitgehend unselektiver Antagonist mit lediglich geringer Präferenz für μ -Rezeptoren, der in hoher Konzentration (10⁻⁴ mol/l) sowohl μ - wie κ - und δ -Rezeptoren blockiert. Unter diesen Umständen sollte ein μ -selektiver Antagonist wie CTOP-NH₂ keine zusätzliche, antisekretorische Wirkung mehr ausüben, sofern sie Opiat-Rezeptor-spezifisch ist. Die Befunde aus Abbildung 7 zeigen, daß 10⁻⁶ mol/l Naloxon (linker Teil der Abbildung) noch nicht zu einer vollständigen Blockade aller Opiat-Rezeptoren führen. Die Kombination beider Antagonisten hemmt folgerichtig die Chloridsekretion bis auf jenes Niveau, das durch CTOP-NH₂ allein erreicht wird. Die sehr hohe Konzentration von 10⁻⁴ mol/l Naloxon (rechter Teil der Abbildung) führt dosisabhängig zu einer stärkeren, jedoch nicht maximalen Hemmung der Chloridsekretion und verhindert nun vollständig eine zusätzliche, hemmende Wirkung von CTOP-NH₂. Dies stimmt mit der Erwartung überein, daß diese hohe

Konzentration von Naloxon zu einer vollständigen Blockade von μ -Rezeptoren führt, deren Blockade auch der "Wirkung" von CTOP-NH₂ zugrundeliegt.

Abbildung 8 zeigt, daß der neue, unerwartete Befund einer antisekretorischen Wirkung eines μ -selektiven Antagonisten (CTOP-NH₂) nicht nur in vitro, sondern auch in vivo gefunden wird. Um eine möglichst hohe Sicherheit bezüglich der allgemeinen Gültigkeit dieser Aussage zu erreichen, wurden gegenüber den bisherigen Versuchen drei Variable verändert: In vivo statt in vitro, Ratte statt Meerschweinchen, Jejunum statt Colon. Angewandt wurde die Methode des sogenannten Enteropoolings, bei dem an der narkotisierten Ratte eine Darmschlinge proximal und distal abgebunden wird. Gefäßverbindungen mit benachbarten Darmsegmenten werden unterbunden, und die Sekretion des Testsegments wird durch Dauerinfusion von PGE₂ in das zuführende arterielle Gefäß des Segments stimuliert. Vor Beginn der Stimulation werden 2 ml Tyrodelösung über einen Katheter in die abgebundene Darmschlinge instilliert. Die Netto-Sekretion der Darmschlinge wird am Ende des Versuchs gravimetrisch durch Messung des Flüssigkeitsvolumens in der Darmschlinge ermittelt. Die Werte sind in Abbildung 8 entsprechend als ml/g Darm angegeben, wobei negative Werte eine Netto-Resorption, positive Werte eine Netto-Sekretion von Flüssigkeit bedeuten. Auch hierbei handelt es sich um eine in der Literatur akzeptierte Standardmethode.

Abbildung 8 zeigt nun den Einfluß von CTOP-NH₂ (0.32 μ g/min, intraarterielle Infusion), Naloxon (1 mg/kg s.c.) oder deren Kombination unter basalen Bedingungen (A) sowie unter der Stimulation mit entweder 31 ng/min (B) oder 79 ng/min (C) PGE₂. Die Befunde zeigen zunächst, daß gegenüber Kontrollpräparaten (NaCl) die intraarterielle Infusion von PGE₂ dosisabhängig zu einer Umkehr der Netto-Resorption in eine Netto-Sekretion führt. Diese durch PGE₂ induzierte Netto-Sekretion wird durch CTOP-NH₂ jeweils gehemmt, wobei diese Hemmung im Falle der hohen PGE₂-Dosis (C) für die verwendete CTOP-Dosis noch nicht signifikant ist. Im Falle der niedrigen PGE₂-Dosis (B) führt CTOP-NH₂ jedoch zu einer Umkehr der durch Prostaglandin-induzierten Netto-Sekretion in eine Netto-Resorption. Dieser Effekt ist statistisch signifikant. Die hohe Dosis von 1 mg/kg Naloxon i.p. wurde gewählt, um eine vollständige Blockade aller Opiod-Rezeptoren zu erreichen. Sie führt im Falle der niedrigen Prostaglandin-Dosis (B) trendmäßig (nicht signifikant)

zu einem geringen Anstieg, im Falle der hohen Prostaglandin-Dosis (C) trendmäßig (nicht signifikant) zu einem geringen Abfall der Netto-Sekretion unter dem Einfluß von Prostaglandin. Im Falle der niedrigen Prostaglandin-Dosis ist unter dem Einfluß von Naloxon die sekretions-hemmende/resorptions-fördernde Wirkung von CTOP-NH₂ gegenüber den PGE₂-Kontrollen komplett aufgehoben, gegenüber den Nal-PGE-Kontrollen zumindest erheblich vermindert. Im Falle der hohen Prostaglandin-Dosis (C) verhindert Naloxon eine weitere, (trendmäßige) antisekretorische Wirkung von CTOP-NH₂ vollständig. Hierbei muß beachtet werden, daß entsprechend den für PGE(31)-CTOP (siehe B) erhobenen Daten CTOP-NH₂ prinzipiell in der Lage ist, eine Netto-Resorption herbeizuführen. Die unter dem Einfluß von Naloxon bei der hohen Prostaglandin-Dosis gefundene Aufhebung der antisekretorischen Wirkung von CTOP-NH₂ läßt sich also nicht dadurch erklären, daß aufgrund der antisekretorischen Eigenwirkung von Naloxon eine zusätzliche Wirkung von CTOP-NH₂ durch eine evtl. Maximalauslenkung des Systems nicht mehr möglich sei. Vielmehr kann dieser Befund als Beleg dafür gewertet werden, daß die antisekretorische Wirkung von CTOP-NH₂ auch am Jejunum der Ratte in vivo durch spezifische Blockade von μ -Opioid-Rezeptoren zustande kommt.

Naturgemäß handelt es sich bei dem Rattenmodell in vivo um ein erheblich komplexeres Modell, verglichen mit dem oben beschriebenen in vitro-Modell (Voltage-Clamp-Anordnung). Hieraus erklärt sich, daß Naloxon als nicht-selektiver Opiat-Antagonist in Abhängigkeit von dem Grad der Stimulation trendmäßig (nicht signifikant) entweder eine prosekretorische (B) oder antisekretorische (C) Wirkung besitzt. Überwiegt nämlich endogen die Stimulation von κ -Rezeptoren durch körpereigene Opiod-Peptide, so führt die Blockade dieser κ -Rezeptoren durch Naloxon zu einer sekretionssteigernden Wirkung. In diesem Falle wird die zusätzliche Blockade von endogen nicht-stimulierten μ -Rezeptoren durch Naloxon funktionell auch nicht als antisekretorische Wirkung erkennbar (B). Überwiegt dagegen endogen die Stimulation von μ -Rezeptoren durch körpereigene Opioid-Peptide, so führt die Blockade von μ -Rezeptoren durch Naloxon zu einer antisekretorischen Wirkung. Die Tatsache, daß beide Wirkungen lediglich einen Trend anzeigen, ohne statistische Signifikanz zu erreichen, steht im Einklang mit der Beobachtung an der Colomucosa vom Meerschweinchen in vitro, wonach endogen sowohl κ - wie μ -Rezeptoren stimuliert werden. Halten sich beide Rezeptor-

subtypen funktionell die Waage, so wäre für den nicht-selektiven Antagonisten Naloxon bei hoher Dosierung auch keine Nettowirkung zu erwarten. Diese Überlegungen stehen im Einklang mit allen verfügbaren Literaturdaten zur Freisetzung endogener Opioide in der Darmwand und belegen die Plausibilität der oben beschriebenen experimentellen Daten.

Literatur

1. Gulya K., Pelton JT, Hruby VJ, Yamamura HI (1986), Cyclic somatostatin octapeptide analogues with high affinity and selectivity toward mu-opioid receptors. Life Sci. 38, 2221-2229.
2. Lahti RA, Mickelson MM, McCall JM, von Voigtlander PF (1985), [³H]U-69593 a highly selective ligand for the opioid κ receptor. Eur. J. Pharmacol. 109, 281-284.
3. Kromer W. (1988), Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. Pharmacol. Rev. 40, 121-161
4. Pösch G., Holzmann S. (1980), Quantitative estimation of overadditive and underadditive drug effects by means of theoretical, additive dose-response curves. J. Pharmacol. Meth. 4, 179-188.

Patentansprüche

1. Antidiarrhoicum enthaltend einen oder mehrere Wirkstoffe mit agonistischer Opioidwirkung an κ und/oder δ Opioid-Rezeptoren und/oder deren pharmakologisch verträgliche Salze, und einen oder mehrere Wirkstoffe mit antagonistischer Opioidwirkung an μ Opioid-Rezeptoren und/oder deren pharmakologisch verträgliche Salze.

2. Antidiarrhoicum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff mit κ agonistischer Opioidwirkung um eine Verbindung handelt, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

Butorphanol, Nalbuphin, Ethylketazocin, Bremazocin, Tifluadom, Dynorphin und strukturähnliche Peptide, Buprenorphin, Bemidon, Cyclazocin, Pentazocin, Propoxyphen, Ketobemidon, Norbemidon, Benzomorphone, Arylacetamide, Cyprodim, Oximderivate von Naltrexon, peripher wirksame κ Agonisten vom Typ Ketazocin, Naloxon-Benzoylhydrazone, Eptazocin, Cyclacozin, Nalorphin, Meptazinol, U-50488 und verwandte Strukturen, U-69593, PD-117302, ICI-199441, U-62066 (= Spiradolin), UM 909, UM 911, UM 1070, UM 1071, UM 1382, UM 1345, UM 928, UM 979, MR 2266, MR 2264, MRZ-3218, MRZ-3219, MRZ-3225, MRZ 3215, MR-2184, MR-2261, MRZ-2400, MRZ-2429, MRZ-2479, MRZ-3217, MRZ-3224, MRZ-2549, MR 738, MR 2033, MR-2034, MRZ 3220, CI-977, ICI 19706, ICI 204879, U 63640, PD123475, RP 60180, 2-Acyl-3-substituierte-amino-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinoline, Oxymorphon-Naltrexonazin, (-)-N-Cyclopropyl-methylmorphinan-6-on, trans-3-(Octahydro-2H-pyrano-(2,3-c)pyridin-4a-yl)phenole, 14-Alkoxy-morphinane, 1-Acyl-2-dialkylaminomethyl-pyrrolidine, 1-Aminomethyl-2-acyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin, N-Acyl-2-aminoethyl-aza-heterocyclen, gewünschtenfalls N-substituierte Aryl- oder Heterocycl-acyl-1,2-diamino-ethane, 2-Acyl-1-substituierte Aminomethyl-isochinoline, 1-Acyl-2-substituierte Aminomethyl-piperidine, Amino-carbonyl-methylamino-1-oxaspiro(4,5)decane, Isochinolin-Derivate, Decahydrochinoline, 1,2-Diamino-indane, trans-2-Methyl-amino-1-acyl-methyl-amino-cyclohexane, 2-Acylamino-methyl-1,4-benzodiazepine, N,N'-Dimethyl-N,N'-di-2-aminocyclohexyl-benzol-diamide, trans-N-Pyrrolidino-cyclohexyl-N-methyl-naphthyl-oxy-acetamide, N-substituierte Phenylacetyl-2-tert.-aminomethyl-piperidine, 1-Acylamino-1-(meta-substituierte Phenyl)-2-amino-ethane, 1-Acetyl-2-aminomethyl-piperazine, 10-Aminopropyl-phenothiazin-2-

carboxamide. PyrrolidinyI-substituierte Cyclonexylaminoaryl-amide. N'-Oxide von 2,2-Diaryl-(4-aryl-4-hydroxy)-piperidinyI-butan-amid und Derivate. Opioid-Peptide mit N-terminalem Tyrosyl-propyl-Fragment und Opioid-Peptide der allgemeinen Formel R1-Tyr-X-Gly-Phe-Met-ol.

3. Antidiarrhoicum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff mit δ agonistischer Opioidwirkung um eine Verbindung handelt, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

Opiod-Peptide vom Strukturtyp DADL, DSLET, DPDPE und DPLPE (Bispenicillamide), BW 942 C, BW 180 C, 4-((E)Cyclopropyl-Phe)enkephalin, BUBU, symmetrische dimere Enkephaline, lineare und cyclische Enkephalin-Derivate, Heptapeptide der allgemeinen Struktur H-Tyr-X-Phe-His-Leu-Met-Asp-Y und Picenadol.

4. Antidiarrhoicum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff mit μ antagonistischer Opioidwirkung um eine Verbindung handelt, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

Butorphanol, Nalbuphin, Oxymorphon-Naltrexonazin, Naloxon und seine Derivate, beta-Funaltrexamin, beta-Chlornaltrexamin, Etonitazen, BIT, Naloxonazin, Somatostatin-Analoga (CTP, CTOP, CTOP-NH₂, CTAP, etc.), 4-((E)Cyclopropyl-Phe)Enkephalin, 16-Methyl-cyprenorphin, 14-Alkoxy-morphinan, Naltrexon-phenyloxim (NPC 168) und andere Oxim-Derivate von Naltrexon, 1-substituierte-3-substituierte-4-Methyl-4-substituierte-phenylpiperidine, Dihydro-morphinon-azine und Analoga, Nalmefen, Naloxazon, Dezo-cin, Ciramadol, Naloxon-benzylhydrazon, Eptazocin, Cyclazocin, Ethylketa-zocin, Tifluadam, Pentazocin, Nalorphin, Meptazinol, Bremazocin, Levallorphan-halomethylat, Morphinan-Derivate.

5. Antidiarrhoicum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff mit κ agonistischer Opioidwirkung um eine Verbindung handelt, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

Butorphanol, Nalbuphin, Bremazocin, Tifluadam, Buprenorphin, Bemidon, Pentazocin, Propoxyphen, Ketobemidon und Ketazocin.

6. Antidiarrhoicum nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff mit μ antagonistischer Opioidwirkung um eine Verbindung handelt, die aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

Nalmefen, Dezocin, Ciramadol, Tifluadam, Pentazocin, Nalorphen, Meptazinol und Levallorphan-halomethylat.

7. Antidiarrhoicum enthaltend Loperamid oder Diphenoxylat und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze in Kombination mit einem Wirkstoff mit antagonistischer Opioidwirkung am μ Opioid-Rezeptor und/oder dessen pharmakologisch verträglichem Salz.

8. Antidiarrhoicum nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit antagonistischer Opioidwirkung am μ Opioid-Rezeptor ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Nalmefen, Dezocin, Ciramadol, Tifluadam, Pentazocin, Nalorphen, Meptazinol und Levallorphan-halomethylat.

9. Verwendung von Wirkstoffen, die gleichzeitig agonistische Opioidwirkung an κ und/oder δ Opioid-Rezeptoren und antagonistische Opioidwirkung an μ Opioid-Rezeptoren besitzen, und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von antidiarrhoisch wirkenden Arzneimitteln.

10. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Butorphanol, Nalbuphin, Oxymorphon-Naltrexonazin, Oximderivate von Naltrexon, 4-((E)Cyclopropyl-Phe)-enkephalin, Naloxon-Benzoylhydrazon, Eptazocin, Cyclazocin, Ethylketazocin, Tifluadam, Pentazocin, Nalorphen, Meptazinol und Bremazocin.

11. Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Butorphanol, Nalbuphin, Tifluadam, Pentazocin, Nalorphen, Meptazinol und Bremazocin.

12. Verwendung von Wirkstoffen, die agonistische Opioidwirkung an κ Opioid-Rezeptoren besitzen, und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von antidiarrhoisch wirkenden Arzneimitteln.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Wirkstoff mit κ agonistischer Opioidwirkung um eine Verbindung handelt, die aus der Gruppe der Verbindungen des Anspruchs 2 ausgewählt ist.

14. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der κ -Agonist ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Butorphanol, Nalbuphin, Tifludom, Pentazocin, Nalorphin, Meptazinol und Bremazocin.

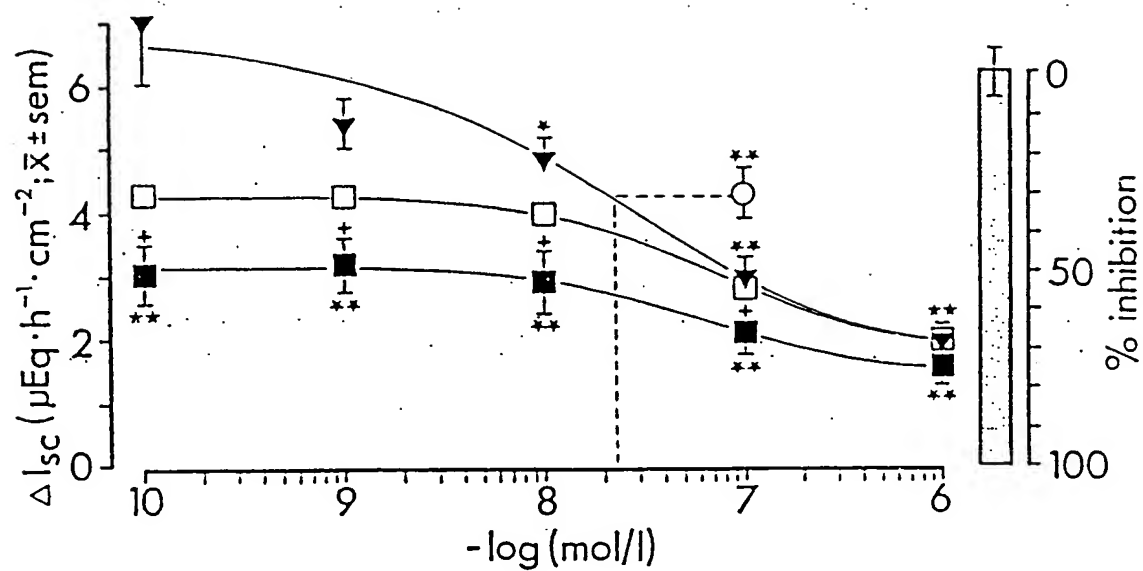


Abb. 1

U 69593 (■) vs. U 69593
plus nor - BNI (□)

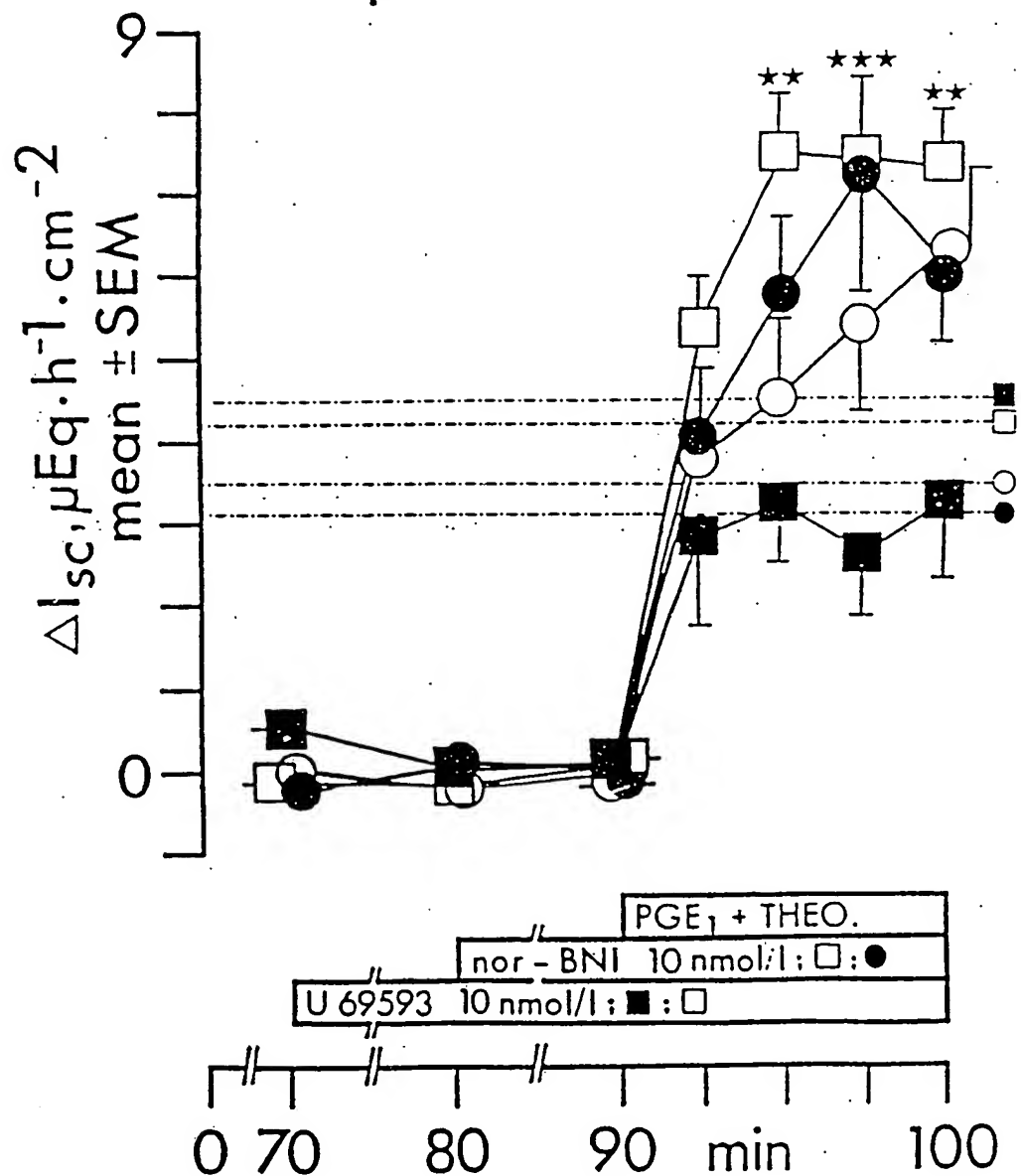


Abb. 2

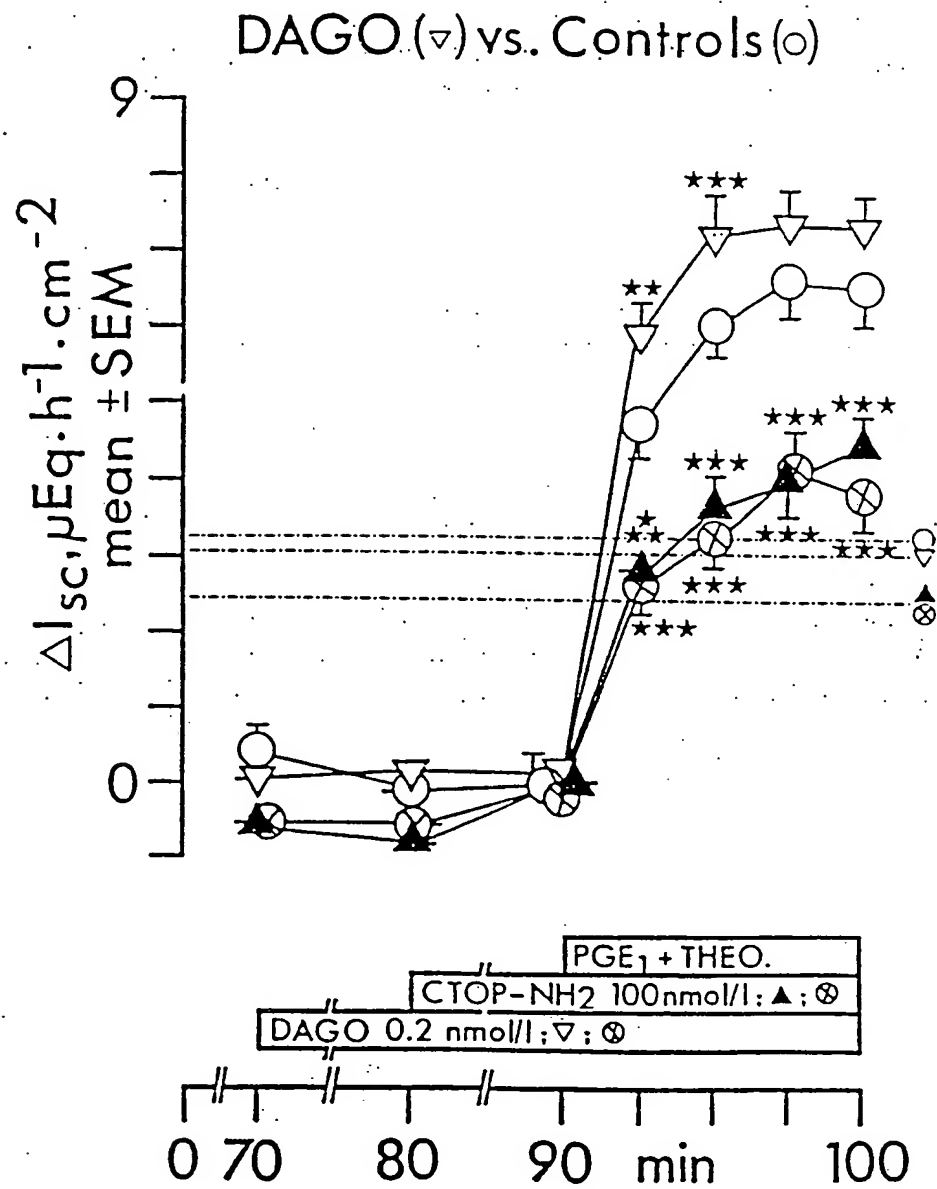


Abb. 3

ERSATZBLATT

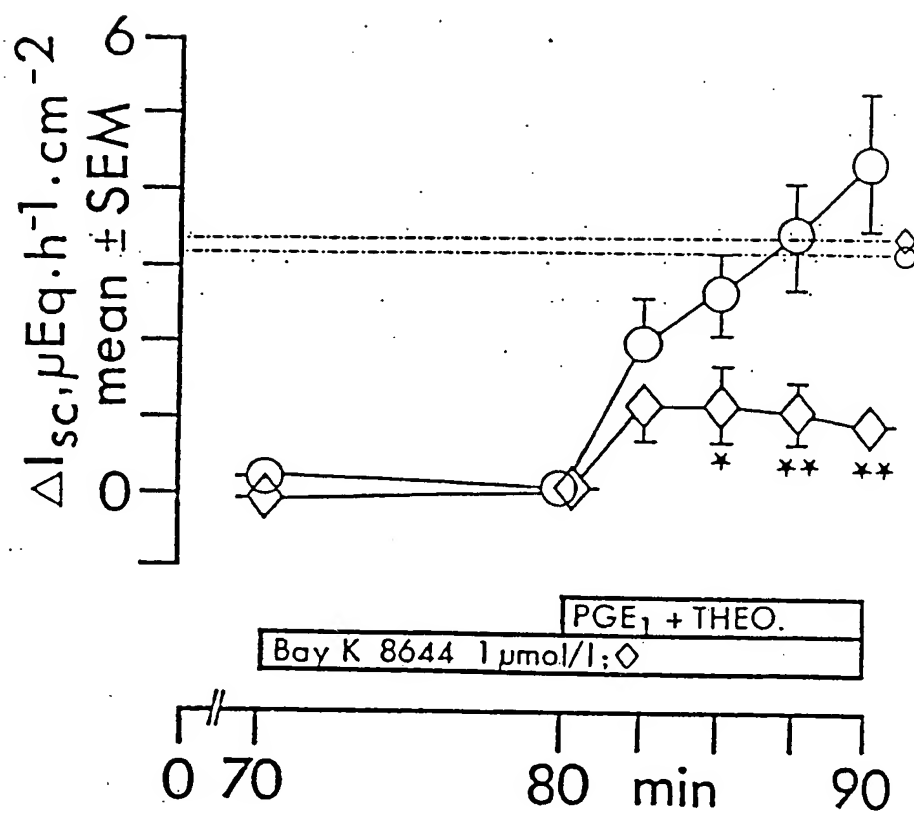
Bay K 8644 (\diamond) vs. Controls (\circ)

Abb. 4

ERSATZBLATT

Bay K 8644 (\diamond) vs. Bay K 8644
plus nor-BNI (\blacklozenge)

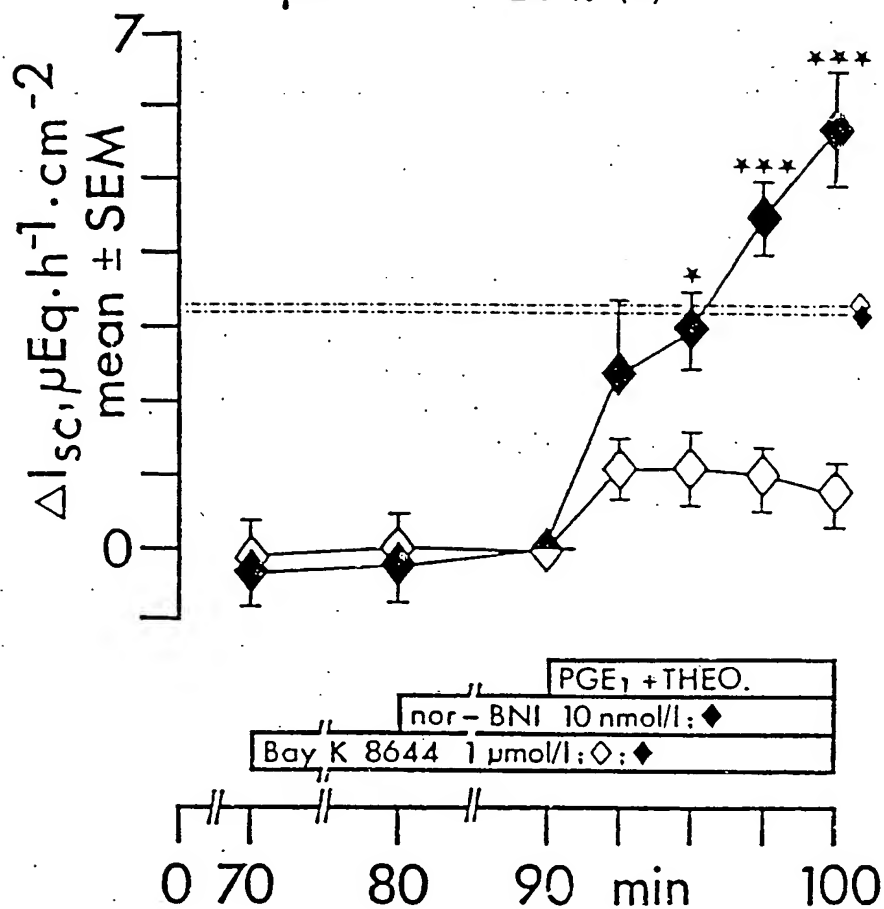


Abb. 5

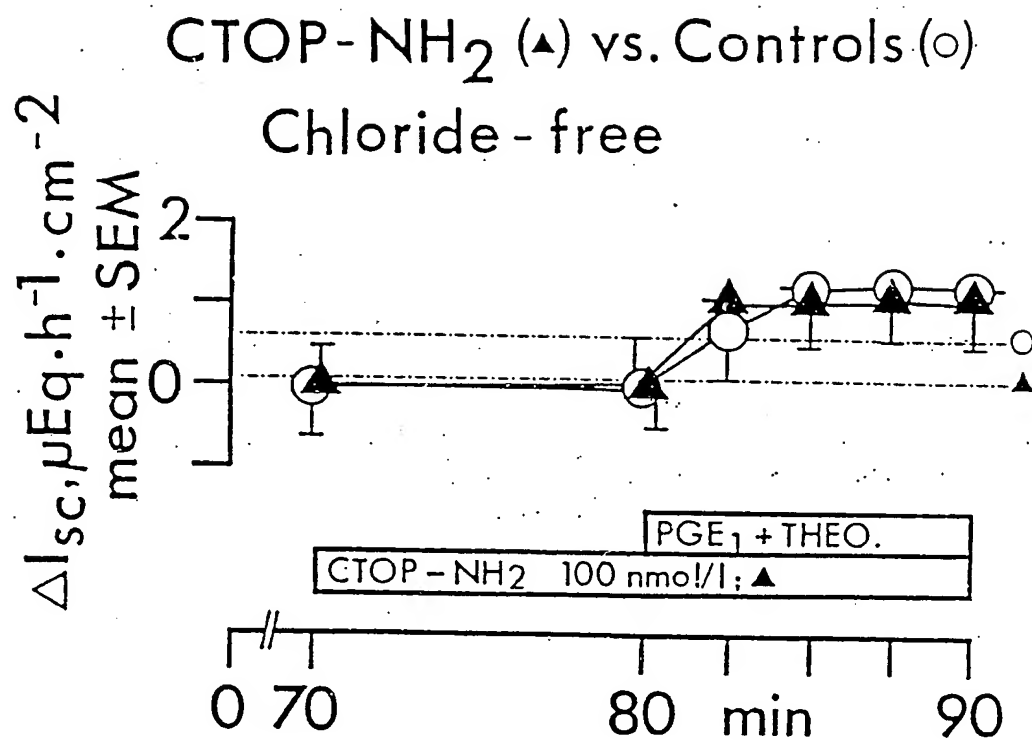
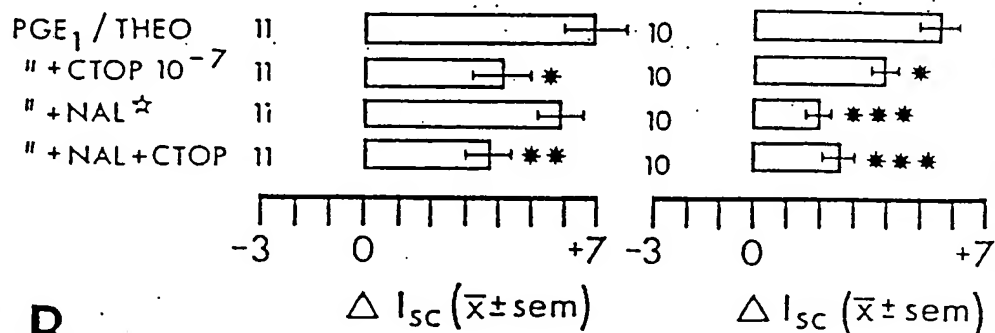


Abb. 6

GUINEA PIG, IN VITRO, I_{sc} , COLON

A

CONTROLS	11		10	
PGE ₁ /THEO				
+CTOP 10 ⁻⁷	11		10	
+NAL ☆	11		10	
+NAL+CTOP	11		10	

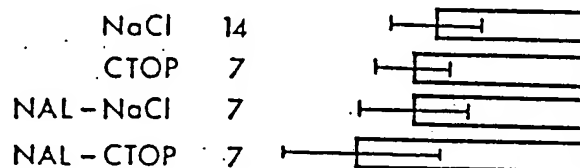


B

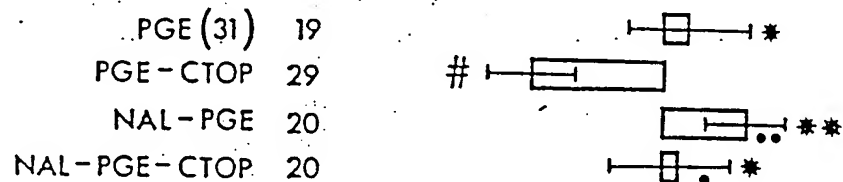
☆) LEFT SIDE: 10⁻⁶ M . RIGHT SIDE: 10⁻⁴ M

RAT, IN VIVO, ENTEROPOOLING, JEJUNUM

A



B



C

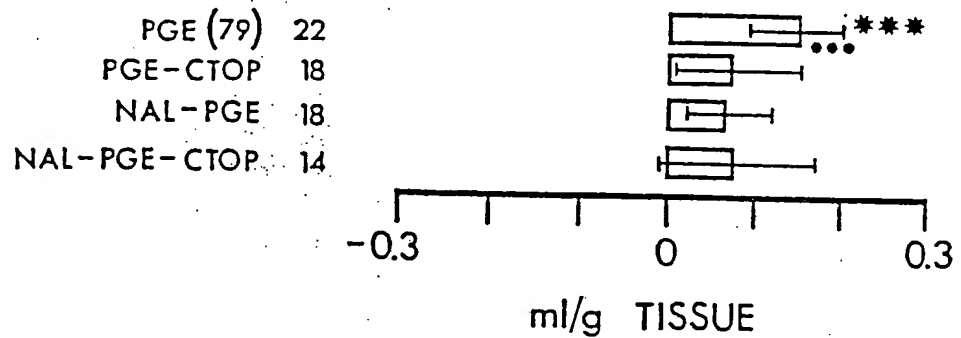


Abb. 8

ERSATZBLATT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/01766

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁵ A61K45/06; A61K31/485; //A61K31/485, 31:135, 31:445)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁵ A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Dialog 5340491 Embase (exerpta medica) 83091940 Ward S. J. et al.: "Relative involvement of receptor subtypes in opioid-induced inhibition of gastrointestinal transit in mice" & J. Pharmacol. Exp. Ther. (USA), Vol. 224/2, 1983, page 359-363	9-11
X	LIFE SCIENCES Vol. 43, No. 26, 1988, USA pages 2177-2181 BURKS T.F. ET AL. "Regulation of gastrointestinal function by multiple opioid receptors" see page 2180, paragraph 2-3 see abstract	13
A		1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 November 1992 (02.11.92)

Date of mailing of the international search report

24 November 1992 (24.11.92)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/01766

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>BIOLOGICAL ABSTRACTS Vol. 86, No. 2, 1988, Philadelphia, PA, US; abstract No. 19426, SBACCHI ET AL. "Antagonism by N-methyllevalorphan-methanesulfonate SP-58002 of morphine-elicited acute and chronic central and peripheral effects" page 975; see abstract & LIVE SCIENCES Vol. 42, No. 21, 1988, pages 2079-2090</p>	1-14
A	<p>--- CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 103, No. 11, 16 August 1985, Columbus, Ohio, US; abstract No. 81285, YANAGIDA, TOMOJI & WAKASA, YOSHIO "Pentazocine synergism and antagonism of morphine analgesia" page 16; column 1; see abstract & RINSHO YAKURI Vol. 16, No. 1, 1985, JAPAN pages 87-88</p>	1-14
A	<p>--- CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 108, No. 3, 18 January 1988, Columbus, Ohio, US; abstract No. 16194, SHELDON, RUSSEL ET AL. "Mu antagonist properties of kappa agonists in a model of rat urinary bladder motility in vivo" page 54; column 2; see abstract & J. PHARMACOL. EXP. THER. Vol. 243, No. 1, 1987, pages 234-240</p>	1-14
A	<p>--- DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE Vol. 14, No. 3-4, 1985, USA pages 221-226 MARTIN W.R. "Role of agonist-antagonist analgesics in medicine" see page 224, line 7 - line 31</p>	1-14
A	<p>--- FR,A,2 137 560 (ENDO LABORATORIES, INC.) 29 December 1972 see claims 1,2</p>	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/01766

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
In view of the large number of compounds appearing in the formulation of the claims, the search has been limited to the general inventive concept and the substances mentioned in the examples in the description (PCT Article 6, instructions B, section II.7 last sentence and section II.3.7)
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

EP 9201766
SA 62795

02/11/92

2007-08-01

12/82

I. KLASSEIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K45/06; A61K31/485; //A61K31/485,31:135,31:445)		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ¹⁰	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Berr. Anspruch Nr. ¹³
X	Dialog 5340491 Embase (exerpta medica) 83091940 Ward S. J. et al. : "Relative involvement of receptor subtypes in opioid-induced inhibition of gastropintestinal transit in mice" & J. Pharmacol. Exp. Ther. (USA), vol224/2, 1983; Seite 359-363	9-11
X	LIFE SCIENCES Bd. 43, Nr. 26, 1988, USA Seiten 2177 - 2181 BURKS T.F. ET AL. 'Regulation of gastrointestinal function by multiple opioid receptors' siehe Seite 2180, Absatz 2-3	13
A	siehe Zusammenfassung	1-14
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam angesehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst zu oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Demonstration, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"A" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschließdatum der internationalen Recherchenberichts	
02. NOVEMBER 1992	24. 11. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Repräsentanten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	Dagmar Frank	

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art *	Kürzelangabe der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>BIOLOGICAL ABSTRACTS vol. 86, no. 2 , 1988, Philadelphia, PA, US; abstract no. 19426, SBACCHI ET AL. 'Antagonism by N-methyllevalorphan-methanesulfonate SP-58002 of morphine-elicited acute and chronic central and peripheral effects' Seite 975 ; siehe Zusammenfassung & LIVE SCIENCES Bd. 42, Nr. 21, 1988, Seiten 2079 - 2090</p>	1-14
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 11, 16. August 1985, Columbus, Ohio, US; abstract no. 81285, YANAGIDA, TOMOJI & WAKASA, YOSHIO 'Pentazocine synergism and antagonism of morphine analgesia' Seite 16 ;Spalte 1 ; siehe Zusammenfassung & RINSHO YAKURI Bd. 16, Nr. 1, 1985, JAPAN Seiten 87 - 88</p>	1-14
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 3, 18. Januar 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 16194, SHELDON, RUSSEL ET AL. 'Mu antagonist properties of kappa agonists in a model of rat urinary bladder motility in vivo' Seite 54 ;Spalte 2 ; siehe Zusammenfassung & J. PHARMACOL. EXP. THER. Bd. 243, Nr. 1, 1987, Seiten 234 - 240</p>	1-14
A	<p>DRUG AND ALCOHOL DEPENDENCE Bd. 14, Nr. 3-4, 1985, USA Seiten 221 - 226 MARTIN W.R. 'Role of agonist-antagonist analgesics in medicine' siehe Seite 224, Zeile 7 - Zeile 31</p>	1-14
A	<p>FR,A,2 137 000 (ENDO LABORATORIES, INC.) 29. Dezember 1972 siehe Ansprüche 1,2</p>	1-14

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
IN ANBETRACHT DER GROSSEN ANZAHL VON VERBINDUNGEN, DIE IN DER FORMULIERUNG DER ANSPRUECHE BEINHÄLTET IST, NUR DIE RECHERCHE AUF DAS ALLGEMEINE ERFINDE-
RISCHE KONZEPT UND DIE IN DEN BEISPIELEN DER BESCHREIBUNG ERWÄHNTEN SUB-
STANZEN (SEITE 10) BESCHRAENKT (PCT ARTIKEL 6, ANLEIT.B, ABSCHN. II.7.
letzter Satz und Abschnitt II.3.7.)
3. ☐ Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

EP 9201766
SA 62795

02/11/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR-A-2137560	29-12-72	DE-A- 2222039 GB-A- 1390772	23-11-72 16-04-75

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82